

ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA DOJK Z ZAVIRALCEM IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK - KLINIČNI PRIMER

Maša Auprih, dr. med.,¹, doc. dr. Simona Borštnar, dr. med.,¹

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Trojno negativni rak dojk je podtip raka dojke, za katerega je značilna agresivna biologija z zgodnjim razsojem bolezni v oddaljene organe ter večjim tveganjem za ponovitev bolezni.

V našem prispevku predstavljamo primer bolnice, ki je kljub velikemu tumorskemu bremenu po zaključenem zdravljenju z neoadjuvantno kemoterapijo v kombinaciji z imunoterapijo dosegla patološki popolni odziv, kar napoveduje dober izid bolezni. Kljub temu smo kmalu po zaključenem zdravljenju pri bolnici dokazali razsoj bolezni v možgane, ob čemer se poraja vprašanje učinkovitosti imunoterapije na rakave celice v centralnem živčnem sistemu.

Uvod

Trojno negativni rak dojk je podtip raka dojke, opredeljen z odsotnostjo izražanja estrogenskih (ER) in progesteronskih (PR) receptorjev ter receptorjev človeškega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER-2). Predstavlja okoli 15 % vseh rakov dojke, zanj pa je značilna agresivna biologija z zgodnjim razsojem bolezni v oddaljene organe ter večjim tveganjem za ponovitev bolezni. Neoadjuvantna kemoterapija v kombinaciji z imunoterapijo je standardni pristop k zdravljenju trojno negativnega raka dojke stadijev II in III. S tovrstno terapijo, ki jo bolniki prejmejo pred kirurškim posegom, lahko dosežemo popoln patološki odziv, opredeljen kot popolna odsotnost invazivnega karcinoma v dojki in bezgavkah, kar napoveduje dobre izide bolezni z veliko verjetnostjo ozdravitve. Trojno negativni rak dojk je mutacijsko bolj obremenjen kot druge podvrste raka dojke, zato modulacija protitumorskih imunskih odzivov predstavlja privlačno terapevtsko strategijo. Eden izmed najučinkovitejših

tovrstnih pristopov predstavlja imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Pri zgodnjem trojno negativnem raku dojk uporabljamo zaviralec imunske kontrolne točke PD-1, pembrolizumab.

Klinični primer

30-letna bolnica brez pridruženih bolezni je bila oktobra 2023 prvič pregledana v ambulantni internisti onkologa zaradi tumorja v levi dojki in levi aksili. Bolnica je pred tem en mesec opažala oteklino in bolečino v levi dojki ter levi aksili, v dojki je zatipala tumor, ki je hitro rasel. V družini je v pozni starosti zbolela babica za rakom pankreasa. V lokoregionalnem statusu je bila leva dojka za vsaj tretjino večja od desne, v zgornjem kvadrantu je bil tipen tumor velikost 8 cm, v levi pazduhi je bil tipen konglomerat bezgavk velikosti 3 cm.

Opravila je mamografijo, kjer je bil v levi dojki na meji zgornjih kvadrantov viden 4 cm velik tumor, UZ dojk je pokazal 4,7 cm veliko tumorsko spremembo v levi dojki in vsaj 5 patoloških bezgavk v aksili premera 2,6 cm. Opravljeni sta bili UZ-vodena citološka punkcija leve aksile, ki je pokazala zasevek adenokarcinoma dojke, ter debeloigelna punkcija primarne lezije v dojki, ki je pokazala invazivni duktalni karcinom, slabo diferenciran, MIB-1 95 %, ER- in PR-negativni, HER2-negativen (IHC 0). CT vratu, prsnega koša in trebuha je pokazal sumljive spremembe v bezgavki ob notranjem mamarnem žilju levo, v zgornjem sprednjem mediastinumu med vejami arkusa aorte levo in levo ob arkusu aorte, brez suspektnih sprememb za oddaljene zasevke. Scintigrafija skeleta je pokazala fokalno jasno patološko povečano kopičenje v spodnji polovici korpusa sternuma, zelo sumljivo za zasevek. MR dojke je pokazal obsežen tumor v levi dojki, z edemom v okolici in v podkožju, že potrjen rak, BI-RADS 6, konglomerate patoloških bezgavk v levi aksili in patološke bezgavke ob mamarnem žilju levo. Inicialni stadij je bil ocenjen kot T2 N2 Mx (glede na radiološke preiskave verjeten zasevek v prsnici, nepotrjen).

Ne glede na sumljivo spremembo v prsnici smo se odločili za zdravljenje po protokolu za nerazsejano bolezen. Od oktobra 2023 je bolnica prejela neoadjuvantno sistemsko zdravljenje, in sicer 4 cikle karboplatina na 3 tedne, 12 aplikacij paklitaksela tedensko ter pembrolizumab na 3 tedne, temu so sledili 4 cikli doksorubicina in ciklofosfamida na 3 tedne ob pembrolizumabu na 3 tedne. Zdravljenje je potekalo brez večjih neželenih učinkov ter prekinitev oz. odložitve zdravljenja. Ob koncu neoadjuvantnega zdravljenja v marcu 2024 je bila dosežena

kompletna klinična remisija v levi dojki in levi pazduhi. MR dojke po zaključenem neoadjuvantnem zdravljenju je pokazal praktično popolni regres tumorja v levi dojki, regres bezgavk levo aksilarno in ob mamarnem žilju ter regres sprememb v sternumu. Prav tako je bil viden regres bezgavk v levi pazduhi.

Bolnica je bila obravnavana tudi v ambulantni za genetsko svetovanje, kar je del standardne obravnave pri mladih bolnicah in trojno negativnem podtipu. Dokazana je bila mutacija gena *BRCA1*.

Aprila 2024 je bila opravljena modificirana radikalna mastektomija in takojšnja rekonstrukcija leve dojke z ekspanderjem ter ablacija desne dojke in biopsija varovalne bezgavke in takojšnja rekonstrukcija desne dojke s tkivnim razširjevalcem. Poseg je potekal brez zapletov.

Patohistološki izvid je pokazal popolni patološki odziv tumorja v dojki in aksili. Prisotne so bile regresivne spremembe velikosti 45x24 mm. Pregledanih je bilo 27 bezgavk, v katerih ni bilo tumorskih celic, prisotne pa so bile regresivne spremembe v devetih bezgavkah.

Bolnica je bila pregledana pri ginekologu, ki ni opazil odstopanj od normalnega ginekološkega statusa. Kljub visoki družinski ogroženosti se glede na dejstvo, da je pacientka v rodnem obdobju, nismo odločili za preventivno tubektomijo, indicirane so bila nadaljnje kontrole na 6 mesecev.

Pooperativno obsevanje je zajemalo področje leve mamarne regije in regionalnih bezgavčnih lož levo in metastaze v sternumu. Prejela je 15 frakcij s TD 40,05 Gy. Z obsevanjem je zaključila julija 2024.

Po operaciji je poleg obsevanja sledilo še postneoadjuvantno zdravljenje s pembrolizumabom, prejela je še 9 ciklusov. Ob 2. ciklusu so se pojavile krčevite bolečine v trebuhu, ob tem je odvajala tekoče blato. UZ trebuha ni pokazal znakov razvoja osnovne bolezni ali drugih patoloških sprememb v abdomnu. Ob 3. ciklusu smo laboratorijsko beležili anemijo stopnje 3, bolnica je imela ob tem izrazito močne menstruacije. Pregledana je bila pri ginekologu, ki je na vaginalnem UZ opazil zadebeljen endometrij z vidnimi koaguli. Opravljena je bila frakcionirana abrazija. Histološki izvid je pokazal fragmente proliferativnega endometrija ter fragmente endometrijskega polipa brez tumorske infiltracije. Ob zadnjih treh ciklusih smo laboratorijsko beležili blago zvišane vrednosti TSH, zaradi česar je bila predstavljena

tirologu. Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni ni bilo potrebno. Z zdravljenjem je zaključila septembra 2024.

Januarja 2025 je bila na predčasnem kontrolnem pregledu. Navajala je 3 mesece trajajoč glavobol, ki se je stopnjeval, lociran predvsem okcipitalno, v zadnjem tednu pa so se dodatno pojavile še motnje govora. Opravljen je bil MR glave, kjer je bila levo frontotemporalno vidna do 3 cm velika, ostro omejena tumorska sprememba, delno centralno nekrotična oz. cistična, vidno je bilo tudi obilo edema bližnje možganovine z utesnjenimi likvorskimi prostori. Bolnico smo hospitalizirali, prejemale je antiedematozno terapijo z deksametazonom. Opravili smo CT vratu, prsnih organov ter trebuha, ki ni pokazal znakov za oddaljene zasevke. Ugotovljen je bil torej solitarni zasevek levo frontotemporalno. Dokumentacijo smo predstavili na konziliju za možganske tumorje, ki je indiciral operativno zdravljenje. Operacija je bila opravljena 6. 2. 2025, narejena je bila pterionalna trepanacija levostransko ter resekcija metastaze. Konzilij za možganske tumorje je dodatno indiciral še pooperativno stereotaktično radiokirurgijo, s katero je zaključila v marcu 2025.

Ob zadnji kontroli se je bolnica počutila odlično, je brez kliničnih težav. Znakov za napredovanje bolezni nismo opažali. V aprilu je imela opravljeno menjavo ekspanderjev za silikonske vsadke. Kontrolne CT-preiskave sledijo maja 2025, takrat je predvidena tudi uvedba zaviralca PARP kot prve linije zdravljenja metastatske bolezni ob znani mutaciji gena *BRCA1*.

Zaključek

Imunoterapija v kombinaciji s kemoterapijo pri zgodnjem trojno negativnem raku dojke pomembno poveča odstotek bolnikov, ki dosežejo popoln patološki odgovor po zaključenem neoadjuvantnem zdravljenju in s tem visoko verjetnost ozdravitve. Ob tem pa ostaja nejasno, kako učinkovito imunoterapija prehaja preko krvno-žilne pregrade v centralnem živčnem sistemu in vpliva na razsoj bolezni, kar je bilo prikazano v našem kliničnem primeru, kjer je bolezen kljub popolnim odzivom na zdravljenje v predelu dojke, bezgavk ter verjetno sternuma napredovala v centralni živčni sistem.

Literatura

1. da Silva JL, Cardoso Nunes NC, Izetti P, de Mesquita GG, de Melo AC. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;145:102855. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.102855
2. Yao H, He G, Yan S, et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon?. *Oncotarget*. 2017;8(1):1913-1924. doi:10.18632/oncotarget.12284
3. Han HS, Vikas P, Costa RLB, Jahan N, Taye A, Stringer-Reasor EM. Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Journey: Beginning, End, and Everything in Between. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e390464. doi:10.1200/EDBK_390464
4. Schmid P, Cortes J, Puzstai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-821. doi:10.1056/NEJMoa1910549
5. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556-567. doi:10.1056/NEJMoa2112651
6. Loizides S, Constantinidou A. Triple negative breast cancer: Immunogenicity, tumor microenvironment, and immunotherapy. *Front Genet*. 2023;13:1095839. Published 2023 Jan 12. doi:10.3389/fgene.2022.1095839